UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
118. route de Narbonne - 31 TOULOUSE

ANNEE 1971 No 4

OXYGENE HYPERBARE
ACTION SUR LE REIN DU RAT :
Etude en Microscopie Optique et Electronique

Travail du Département d'Anesthésie-Réanimation
du Professeur L. LARENG,
du Service de Néphrologie du Professeur J.-M. SUC,
et du Service d'Histologie du Professeur C. BIMES.

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en JANVIER 1971

par

THÉRÈSE HEULIN
Ancienne Externe des Hôpitaux

Membres du Jury...

MM.	L. LARENG	*Président*
	C. BIMES	*Assesseurs*
	J. POULHES	
	J. M. SUC	
	A. GUILHEM	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE BORDÈRES
13, Barrière de Lombez, 13

1971

OXYGENE HYPERBARE

ACTION SUR LE REIN DU RAT :

Etude en Microscopie Optique et Electronique

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536520_0077

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
118. route de Narbonne - 31 TOULOUSE

ANNEE 1971 No 4

OXYGENE HYPERBARE
ACTION SUR LE REIN DU RAT :
Etude en Microscopie Optique et Electronique

Travail du Département d'Anesthésie-Réanimation
du Professeur L. LARENG,
du Service de Néphrologie du Professeur J.-M. SUC,
et du Service d'Histologie du Professeur C. BIMES.

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en JANVIER 1971

par

THÉRÈSE HEULIN
Ancienne Externe des Hôpitaux

Membres du Jury...	MM. L. LARENG	*Président*
	C. BIMES	*Assesseurs*
	J. POULHES	
	J. M. SUC	
	A. GUILHEM	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE BORDÈRES
13, Barrière de Lombez, 13

1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE
DE
TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen	:	Monsieur LAZORTHES
Assesseur (Médecine)	:	Monsieur MONNIER
Assesseur (Pharmacie)	:	Monsieur BREUILLAUD
Doyens honoraires	:	MM. GORSE, CALVET, BRUSTIER
Professeurs honoraires	:	MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD, VINCENT, MOREL, BOUISSET, CALMETTES, THOMAS, LAGROT, DULUCQ.

SECTION MEDECINE

- Clinique médicale et cardiologique	MM. MERIEL
- Clinique médicale sud	GADRAT
- Clinique chirurgicale	FICAT
- Clinique chirurgicale et gynécologie	FABRE P.
- Clinique chirurgicale et du cancer	GRIMOUD
- Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	PASQUIE
- Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	RIEUNAU
- Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	ENJALBERT
- Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BAZEX
- Clinique des maladies des voies urinaires	LHEZ
- Clinique des maladies infectieuses	N
- Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL
- Clinique médicale de la première enfance	BARDIER
- Clinique de neuro-chirurgie	LAZORTHES
- Clinique neurologique et psychiatrique	GERAUD
- Clinique obstétricale	PONTONNIER
- Clinique odonto-stomatologique	CADENAT
- Clinique ophtalmologique	N
- Clinique O. R. L. et chirurgie maxillo-faciale	CALVET
- Clinique de pneumo-phtisiologie	DELAUDE
- Clinique rhumatologique	RUFFIE R.
- Accouchement et obstétricie sociale	JAHIER
- Anatomie	BASTIDE
- Anatomie appliquée	POULHES
- Anatomie pathologique	FABRE J.
- Anesthésie et réanimation	LARENG
- Bactériologie et virologie	Mme ENJALBERT

- Biophysique médicale A	MM. AUVERGANT
- Biophysique médicale B	BRU
- Chimie biologique	VALDIGUIE P.
- Electro radiologie	MARQUES
- Embryologie générale	BROUSSY J.
- Hématologie	RUFFIE J.
- Histologie	BIMES
- Hydrologie thérapeutique et climatologie	DARNAUD
- Hygiène et médecine sociale	MONNIER
- Immunologie	DUCOS
- Médecine légale et médecine du travail	PLANQUES
- Pathologie chirurgicale	DAMBRIN
- Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
- Pathologie médicale	RIBAUT
- Physiologie	LAPORTE Y.
- Physiologie appliquée et pharmacologie	BAISSET
- Sémiologie et clinique médicale	LAPORTE J.
- Thérapeutique	DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

- Histologie et embryologie	MM. GUILHEM
- Anatomie pathologique	BOUISSOU
- Biochimie médicale	DOUSTE-BLAZY
- Histologie et embryologie	PLANEL
- Maladies infectieuses	ARMENGAUD
- Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX
- Pathologie médicale	BOULARD
- Physiologie	MONTASTRUC
- Physiologie	BESSOU
- Physique médicale	COMMANAY
- Pneumo-Phtisiologie	MIGUERES

PROFESSEURS SANS CHAIRE

- Anatomie pathologique	MM. FABRE J.
- Bactériologie parasitologie, virologie	Mme LARENG
- Biochimie médicale	VALDIGUIE P.
- Chirurgie générale	GEDEON
- Chirurgie générale	SARRAZIN
- Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	ESCHAPASSE
- Electro-radiologie	PONS

- Electro-radiologie	MM. ROULLEAU
- Médecine générale et thérapeutique	BOLLINELLI
- Ophtalmologie	DEODATI
- Pédiatrie	DALOUS
- Neuro-chirurgie	ESPAGNO J.
- Médecine générale et thérapeutique	SUC
- Pédiatrie	REGNIER
- Médecine générale	RIBET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

- Carcinologie	MM. ESTRADE
- Médecine générale et thérapeutique	BES
- Pathologie expérimentale	GLEIZES
- Médecine générale	ARLET J.
- Thérapeutique, réanimation médicale, rééducation fonctionnelle et hydrologie	SALVADOR M.
- Radiologie	COMBES P.
- Pneumo-phtisiologie	ALBAREDE J. L.
- Pédiatrie génétique médicale	ROCHICCIOLI P.
- Chirurgie générale	ESCAT J.
	COSTAGLIOLA
- Orthopédie, traumatologie, chirurgie plastique et reconstructive	UTHEZA G.
- Urologie	PONTONNIER F.
- Histologie, embryologie, cytogénétique	SOLEILHAVOUP J.P
- Biophysique	GUIRAUD R.
- Physiologie	PAGES B.
- Parasitologie	LARROUY
- Immunologie hématologie maladies du sang	BIERME R.
- Anatomie et organogénèse	JUSKIEWENSKI S.

AGREGES

- Médecine générale	MM. CALAZEL
- Médecine générale	RASCOL
- Médecine générale	LE TALLEC
- Chirurgie générale	GAUBERT
- Dermato et syphiligraphie	DUPRE
- Hydrologie	DENARD
- Médecine légale	GREZES-RUEFF
- Neurologie et psychiatrie	GAYREL
- Obstétrique	ESPAGNO G.
- Ophtalmologie	BEC

AGREGES LIBRES

- Chirurgie générale	MM. SOUQUET
- Pathologie chirurgicale	DIEULAFE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

- Psychiatrie	M. LABOUCARIE

SECTION PHARMACIE

- Botanique et cryptogamie	N
- Chimie analytique	PITET
- Toxicologie, hygiène industrielle et hydrologie	BOURBON
- Chimie pharmaceutique	BLANC
- Microbiologie	BREUILLAUD
- Pharmacie chimique et pharmacodynamie	CAUJOLLE
- Pharmacie galénique et matière médicale	STANISLAS
- Physiologie, zoologie et parasitologie pharmaceutique	ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

- Pharmacie	MM. COUTURIER
- Sciences naturelles	Mme CAUJOLLE
- Toxicologie	BROUSSY G.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

- Chimie organique	M. BERTRAND
- Zoologie	GAYREL

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

- Botanique	Mme LASCOMBES
- Microbiologie	MM. MICHEL G.
- Pharmacodynamie	CROS J.
- Physiologie	DUMAS J. C.
- Pharmacie galénique	ROUFFIAC R.
- Chimie biologique	SOULA G.
- Toxicologie	MALBOSC R.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal : Monsieur J. ROCHE

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (délibération en date du 12 mai 1891).

ERRATUM

Pages 60 et 61

PHOTO N° 3
PHOTO N° 4

Une erreur d'impression a fait inverser les 2 photos, il y a lieu de placer la photo N° 4 à la place de la photo N° 3 et la photo N° 3 à la place de la photo N° 4.

A MES GRANDS PARENTS

A MON PERE

A MA MERE

Malgré les épreuves vous nous avez permis de mener à bien nos études.
Vous nous avez toujours montré l'exemple du courage et de la persévérance devant l'adversité.
Que ce travail soit pour vous le témoignage de notre reconnaissance et de notre très grande affection.

A MON FRERE

A MA BELLE-SŒUR

A MES FILLEULS, CHRISTOPHE ET JEAN-MARC

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. LARENG

Président de l'Université Paul-Sabatier
Professeur d'Anesthésie et Réanimation
Chef du Service de Réanimation Respiratoire
et d'Assistance Médicale d'Urgence
Chevalier de l'Ordre National du Mérite

Dont l'activité si efficace au sein du service de Réanimation Respiratoire a été pour nous le plus vivant des exemples.

Vous nous avez acceptée parmi vos élèves et vous nous faites, aujourd'hui, le grand honneur de présider notre jury de thèse.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer, ici, notre respectueuse admiration et notre gratitude.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR Ch. BIMES

Professeur d'Histologie
Chef du Service d'Anatomo-Pathologie au Centre Régional Anti-Cancéreux

Auquel nous exprimons notre profonde reconnaissance pour son enseignement et nos bien vifs remerciements pour avoir accepté de faire partie de nos juges.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. POULHES

Professeur de Clinique Chirurgicale et Gynécologique
Chirurgien des Hôpitaux

Vous nous avez accueillie dans votre service avec une bienveillante sympathie. Par votre calme autorité et l'amitié de vos conseils vous rendez notre tâche plus agréable et plus facile.

Nous trouvons ici l'occasion de vous en remercier très sincèrement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J.-M. SUC

Professeur sans Chaire de Médecine Générale et de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez inspiré notre sujet de thèse. Lors de notre passage dans votre service vous nous avez prodigué votre enseignement avec bienveillance et vous nous avez appris la valeur de la constance dans l'effort.

Veuillez croire à notre profonde reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GUILHEM

Professeur à titre personnel d'Histologie et d'Embryologie

Auprès duquel nous avons toujours trouvé le meilleur des accueils et dont le dynamisme nous a encouragée tout au long de ce travail.

Nous vous exprimons notre reconnaissance et notre gratitude pour l'aide que vous nous avez apportée dans la réalisation et la rédaction du chapitre relatif à l'Histologie et à l'Histochimie.

A MADAME LE DOCTEUR MIGNON-CONTE

Attachée de Recherche à l'I.N.S.E.R.M.

Tout au long de ce travail vous nous avez apporté votre aide avec bienveillance et sympathie. Vous nous avez permis de réaliser et de mener à bien la rédaction de cette thèse et plus particulièrement la partie relative à l'étude ultra-structurale.

Nous vous en remercions bien vivement et vous disons, ici, toute notre reconnaissance.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX

et plus particulièrement

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SALVADOR

Vous nous avez encouragée à entreprendre nos études médicales et avez guidé nos premiers pas par vos conseils bienveillants et amicaux. Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. VALDIGUIE

Vous nous avez permis de mieux comprendre les mécanismes enzymatiques.

Nous vous en remercions ici.

A MADAME LE DOCTEUR L. BOISSON

Nous vous remercions de la bienveillance que vous nous avez toujours manifestée et de l'enseignement éclairé dont vous nous avez fait bénéficier.

A MADAME LE DOCTEUR AZAIS

Nous vous remercions de la sympathie que vous nous avez toujours témoigné.

A MESDAMES J. QUERCY ET S. DE MANCIER

A MESSIEURS T. CLANET, C. MORA, R. MAURE

ET H. MASSIP

Pour l'aide technique qu'ils nous ont apportée dans la réalisation de ce travail.

A NOS CAMARADES D'EXTERNAT

A TOUS NOS CAMARADES D'ETUDE

PLAN

INTRODUCTION . . . . . .

Chapitre I. — Historique . . . . . .

Chapitre II. — Protocole expérimental . . . . .

Chapitre III. — Etude Histologique . . . . . .
1° Matériel et technique . . . . .
2° Résultats . . . . . .

Chapitre IV. — Etude Histochimique . . . . . .
1° Matériel et technique . . . . .
2° Résultats . . . . . .
3° Discussion . . . . . .

Chapitre V. — Etude Ultra-Structurale . . . . .
1° Matériel et technique . . . . .
2° Résultats . . . . . .
3° Discussion . . . . . .

CONCLUSION . . . . . .

INTRODUCTION

Bien que la toxicité de l'oxygène soit connue depuis fort longtemps, dans ses aspects cliniques, ce n'est que près d'un demi-siècle après les premières publications que des recherches plus approfondies ont été entreprises et que l'on a essayé de préciser les modifications observées au niveau de chaque organe de l'économie.

Aux manifestations neurologiques (P. BERT) (5) et pulmonaires (J. LORRAIN-SMITH) (39-40, initialement décrites, se sont ajoutées des manifestations cardio-vasculaires (6-12-25), oculaires (10-44-62), endocriniennes (26), hépatiques (21), rénales (58).

Or, notre revue de la littérature nous a montré que, si un certain nombre d'études avaient été réalisées sur les modifications circulatoires rénales entraînées par l'oxygène hyperbare (41-46-50), il existait peu de travaux concernant les modifications de la fonction et de l'histologie rénale (35-37).

Etant donné l'immense champ d'application de l'oxygénothérapie hyperbare, il était important et intéressant d'en mieux connaître les effets sur le rein.

L'étude de la fonction rénale et une première approche sur le plan histologique ont fait l'objet d'un premier travail (Thèse de Mme A.M. LECLERT, 1967) (38). Nous nous sommes donc attachés plus particulièrement ici à l'aspect anatomopathologique. Nous étudierons d'abord en microscopie optique, puis en microscopie électronique, les altérations rénales observées chez l'animal, à savoir le rat, après des expositions de durée croissante, à pression constante, dans une atmosphère d'ogygène hyperbare.

HISTORIQUE

L'idée d'utiliser des gaz sous pression, en thérapeutique, semble assez ancienne puisque déjà, en 1662, l'anglais HENSHAW (28) traitait les affections pulmonaires chroniques par de l'air comprimé, ce qui revenait à utiliser une pression partielle d'oxygène plus élevée que dans l'air à la pression atmosphérique, bien que ce gaz ne fut pas encore découvert à cette époque.

En 1775, PRIESTLEY (55) découvre dans l'air que nous respirons la présence d'un gaz indispensable au maintien de la vie : l'oxygène.

Il faut ensuite attendre 1830 pour voir se développer, après une longue période d'oubli, cette nouvelle technique thérapeutique utilisant cette fois l'oxygène sous pression et non plus l'air comprimé.

Celle-ci connaît une grande vogue en Europe, à la fin du XIX^{e} siècle et au début du XX^{e}. Chacun s'attache à décrire une application thérapeutique nouvelle, sans en connaître ni le mode d'action, ni les effets secondaires.

Seul Paul BERT, en 1878, publie une étude approfondie sur les effets de l'augmentation de la pression atmosphérique et l'oxygène sous pression dans un ouvrage intitulé : « La Pression Barométrique » (5).

Aux applications médicales multiples s'ajoutent rapidement les applications chirurgicales et l'on voit apparaître les premières chambres opératoires en pression : en France, grâce à FONTAINE (20) puis, près de trente ans après, aux Etats-Unis avec CUNNIGHAM (15).

En 1930, ce procédé thérapeutique tombe à nouveau dans l'oubli.

C'est la deuxième guerre mondiale et l'utilisation par les nageurs de combat d'appareils à circuit fermé, alimentés en oxygène pur, qui amène les centres de recherche des différentes Marines Nationales (anglaise, française, américaine) après une étude des applications militaires, à s'orienter dans un deuxième temps vers les applications thérapeutiques de l'oxygène hyperbare (3).

En 1956, Boerema (9) fait construire une grande chambre hyperbare pour appliquer l'oxygène sous pression à la chirurgie cardiaque. L'on voit alors se multiplier tant en Amérique qu'en Europe, la construction de telles chambres. Les applications médicales en sont multiples : traitement des anoxies générales [intoxication par l'oxyde de carbone (17-23-63-74), néo-natales (30), noyades (32), collapsus circulatoires (1-2-13)], des anoxies locales [ischiémie périphérique artérique ou traumatique, infarctus du myocarde, insuffisance circulatoire cérébrale] (22-54-60), traitement des maladies infectieuses à germes anaérobies (8-11) (gangrène gazeuse, tétanos) ou même à germes aérobies (staphylocoque, colibacille, protéus, bacille pyocyanique) (22-29-52), traitement des tumeurs cancéreuses (64-65), des embolies gazeuses (56), des traumatismes crâniens (18-19), des insuffisances hépatiques aiguës par hépatite toxique (tetrachlorure de carbone) (21) ou virale (53).

Il en est de même pour les applications chirurgicales : chirurgie cardio-vasculaire (4-7), traitement des occlusions intestinales (14), des brûlures et des greffes cutanées (16-43-49).

Enfin plus récemment, on a appliqué l'oxygénothérapie hyperbare, associée à l'hypothermie, à la conservation des organes prélevés en vue d'une greffe ultérieure, notamment dans le domaine de la transplantation rénale (24-33-42-45-47-57) et cardiaque (48).

L'intérêt que l'on porte à cette technique est actuellement si grand qu'elle a déjà fait l'objet de trois conférences internationales à Amsterdam en 1963, à Glasgow en 1964 et à Durham, en Caroline du Nord, en 1965.

PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Les animaux sont placés dans une chambre expérimentale de compression, de fabrication loçale, représentée par un cylindre d'acier de un mètre de long et de quatre vingts centimètres de diamètre, à porte boulonnée, muni de deux hublots pour éclairage et vision directe, pouvant supporter une pression maxima de 21 bars.

La pression est lue directement sur des manomètres de précision. Cette chambre est, en outre, munie d'une vanne d'arrivée des gaz et d'une vanne de purge, ce qui permet d'établir une ventilation permanente du caisson, sans variation de pression. L'alimentation en oxygène pur se fait à partir de bouteilles de réserve.

Les animaux choisis pour cette expérimentation sont des rats blancs, d'un poids moyen de 250 grammes, âgés de un mois à un mois et demi, tous de même souche.

Ils sont placés par lots de cinq, dans des cages à diurèse, à raison de trois lots pour chaque temps d'exposition. Ils ne reçoivent pendant l'expérience ni nourriture, ni boisson.

L'expérimentation a porté sur 150 animaux ; quarante d'entre eux sont morts et ont été éliminés de notre étude. Enfin un lot de dix animaux, n'ayant jamais été exposés, a servi de témoins.

La montée en pression est précédée d'une ventilation de la chambre durant quinze minutes environ ; de la chaux sodée est alors placée à l'intérieur du caisson afin d'absorber le gaz carbonique. Les dosages effectués sur l'atmosphère du caisson, grâce à l'appareil d'Orsat, ont montré une concentra-

tion en oxygène constante, toujours égale à 98 %, grâce à la ventilation continue pratiquée pendant toute la durée de l'expérimentation et un taux de gaz carbonique n'excédant pas 0,5 %.

La montée en pression s'effectue en dix minutes. La décompression se fait en vingt minutes. La pression d'exposition est dans tous les cas de 2 A T A.

Les temps d'exposition varient de 5 heures à 21 heures (temps léthal pour la souche utilisée).

A leur sortie du caisson, les animaux sont anesthésiés à l'éther. Après laparotomie, on prélève le rein droit qui est coupé longitudinalement : une partie est immergée dans le liquide de Duboscq-Brazil et sera examinée en microscopie optique, une autre partie est débitée en petits fragments à l'aide d'une lame de rasoir et fixée immédiatement dans l'acide osmique, pour l'étude en microscopie électronique.

Chapitre III

ETUDE HISTOLOGIQUE

I. — Matériel et technique.

A) *Nombre d'animaux étudiés.*

Dans un premier temps, les animaux ont été exposés pendant des durées croissantes, à pression constante, s'échelonnant de 5 à 21 heures. Les animaux morts pendant leur séjour dans le caissons n'ont pas été retenus.

— 2 ATA : 5 heures = 24 animaux
— 2 ATA : 10 heures = 17 animaux
— 2 ATA : 15 heures = 13 animaux
— 2 ATA : 21 heures = 11 animaux

Dans un deuxième temps, des animaux exposés à 2 ATA pendant cinq heures n'ont été sacrifiés qu'après un certain temps de récupération :

— au bout de 1 semaine : 5 animaux
— au bout de 2 semaines : 5 animaux
— au bout de 4 semaines : 5 animaux

B) *Technique d'étalement.*

Les reins prélevés ont été immédiatement immergés dans le fixateur de Duboscq-Brazil. La durée de fixation fut de vingt-quatre heures minimum.

Le deuxième rein a été, dans un certain nombre de cas, après découpage en tranches minces de 2 à 3 millimètres d'épaisseur, conservé dans une solution de formol-calcium à 12 % en vue de coupes à congélation ultérieures.

Les fragments ont été déshydratés par trois bains successifs d'acétone, étalés sur quarante-huit heures, puis mis à l'étuve dans la paraffine fondue, à 56° C. Ces fragments furent ensuite inclus dans la paraffine et coupés au microtome Mino, à 5 microns d'épaisseur. Nous avons pratiqué des coupes sériées en vue d'une étude histo-chimique comparative.

Les coupes ont été étalées dans l'ordre, après numérotation des lames. L'étalement a été effectué sur platine, en deux groupes :

— les unes sur film d'alumine de blanc d'œuf ;

— les autres, sans support collant, en vue de pratiquer les réactions histo-chimiques des protéines.

Nous envisagerons d'abord les techniques de coloration usuelles et les résultats obtenus, puis, dans un deuxième chapitre, nous exposerons les techniques de coloration histochimiques.

C) *Techniques de coloration.*

Les techniques de coloration usuelles utilisées sont les suivantes :

— l'hématéïne-éosine ;

— la méthode de Van Gieson au picro-ponceau ;

— le trichrome de Masson, à la fuschine acide, bleu d'aniline ;

— l'hémalun érythrosine safran ;

— la méthode de Wilder, à l'acide phospho-molibdique, nitrate d'uranyle et solution ammoniaco-argentique, en vue de mettre en évidence la basale des capillaires glomérulaires en noir. Nous devons signaler qu'en dehors de la beauté des préparations et leur finesse, cette dernière coloration ne nous a rien apporté de plus que celle effectuée par la méthode d'Hotchkiss-Mac Manus.

II. Résultats histologiques.

Par les techniques histologiques de coloration banales, les lésions paraissent être essentiellement glomérulaires, sans modifications des formations tubulaires sur le plan cytologique.

Toutefois, nous verrons que la lumière d'un certain nombre de tubes urinifères pourra être occupée par des dépôts dont la nature histochimique sera précisée ultérieurement.

Nous envisagerons successivement l'étude des modifications glomérulaires et l'apparition des dépôts intratubulaires dans les différents groupes d'animaux exposés à l'oxygène hyperbare.

Dans un premier chapitre, nous allons envisager les modifications obtenues par une exposition à des durées croissantes. Dans un deuxième temps, nous exposerons l'évolution des lésions en fonction de l'intervalle qui les sépare de l'exposition à l'oxygène.

A) *Modifications apparaissant pour des temps croissants d'exposition.*

1° Premier lot : animaux exposés à 2 ATA, pendant cinq heures.

Les lésions glomérulaires se caractérisent par :

— une nette augmentation du diamètre des glomérules ;

— une diminution marquée du volume de la chambre urinaire ; cette diminution est la conséquence du phénomène précédent.

— une dilatation de 50 % des anses capillaires ; leur lumière est très nettement augmentée, mais on note une réduction concomitante du nombre de ces anses dont la lumière collabée n'apparaît que très difficilement sur les coupes.

— une stase sanguine caractérisée par la présence de très nombreuses hématies, peu altérées localisées dans les lumières des anses capillaires dilatées.

— une absence de lésions au niveau des membranes basales qui sont mises en évidence par le simple trichrome de Masson ; on n'observe aucun dépôt endo ou extramembraneux, ni aucun épaississement de ces membranes basales.

— un élargissement des espaces intercapillaires ; à ce niveau le mésangium est particulièrement évident et paraît nettement plus large que chez les animaux témoins. Il semble s'agir d'une augmentation de la substance fondamentale des cellules mésangiales, infiltrée par un œdème.

Nous n'avons jamais observé de multiplication cellulaire, ni d'apparition de fibres collagéniques évidente.

— une absence de réaction inflammatoire ; nous n'avons jamais vu de lymphocytes ou de polynucléaires au niveau des flocules vasculaires.

— une absence de modification du feuillet viscéral de la capsule de Bowman qui conserve un aspect régulier ; il en est de même du feuillet pariétal qui repose sur une membrane basale ne présentant aucune modification structurale, décelable en microscopie optique par les techniques banales.

Les tubes contournés proximaux et distaux, l'anse de Henlé et les tubes collecteurs de Bellini sont dépourvus de modifications cytologiques. Leur lumière ne renferme aucun dépôt, ni aucun coagulum.

2° Deuxième lot : animaux exposés à 2 ATA, pendant dix heures.

Toutes les modifications structurales que nous venons d'exposer dans le lot précédent deviennent plus nettes. Elles portent sur tous les constituants du glomérule. La modification la plus marquée intéresse la stase sanguine et l'épaississement du mésanguin qui devient particulièrement visible sous forme de digitations très marquées. Le point le plus important à noter est représenté par une stase beaucoup plus accentuée, tant au niveau du glomérule que dans le parenchyme rénal, en particulier au niveau des artères interlobaires qui présentent une lumière très élargie, occupée par de très nombreuses hématies.

Une étude plus détaillée de la structure cytologique du glomérule montre l'apparition de petites plages acidophiles, dont la localisation ne peut être précisée et qui se trouvent situées au niveau du flocule vasculaire glomérulaire .Nous verrons ultérieurement qu'il s'agit de dépôts situés sur la face interne des membranes basales des capillaires.

Les tubes urinifères ne montrent pas de modifications cytologiques. Exceptionnellement, on peut observer quelques flaques acidophiles réparties au niveau de la lumière de quelques très rares tubes collecteurs.

3° Troisième lot : animaux exposés à 2 ATA, pendant quinze heures.

Nous observons une accentuation des modifications décrites dans le groupe précédent. Il faut noter, en outre, que le glomérule prend un aspect densifié entre les anses capillaires du flocule. La stase est toujours très importante, avec des dilatations n'intéressant qu'un nombre réduit de capillaires. Il existe, en outre, des microdépôts acidophiles qui paraissent localisés sur la face interne de la membrane glomérulaire.

Au niveau des tubes, on n'observe toujours pas de modifications cytologiques, mais les flaques acidophiles apparaissent en plus grand nombre, en particulier au niveau des pyramides de Malpighi, dans la lumière des tubes collecteurs de Bellini.

4° Quatrième lot : animaux exposés à 2 ATA, pendant vingt et une heures.

Nous retrouvons les mêmes modifications avec une dilatation des anses capillaires et une stase sanguine très importante, semblant intéresser tout le système vasculaire artériel du rein.

Le volume de la chambre urinaire est soit particulièrement diminué, soit au contraire, pour 50 % des glomérules, peu modifié. Il semble s'être produit une compensation par rapport aux lésions que nous avons observées dans le groupe précédent.

La membrane basale paraît toujours intacte, mais on voit apparaître des dépôts très nets de substance acidophile qui donnent un aspect particulièrement densifié aux glomérules. Le point le plus important à signaler est représenté par l'apparition de flaques acidophiles au niveau de la chambre urinaire ; ces dépôts viennent souvent s'accoler au contact des cellules épithéliales du feuillet pariétal de la capsule de Bowman.

Les tubes urinifères ne montrent pas de modifications cytologiques ; par contre, la majorité d'entre eux voient leur lumière occupée par ces dépôts et ces flaques qui sont repré-

sentés soit par des agrégats de microgranules, soit, au contraire, par des flaques homogènes qui présentent à leur périphérie des images d'encoches.

Ces encoches seraient liées à un artéfact de fixation, ou plus vraisemblablement, comme au niveau de la thyroïde, à des phénomènes de résorption locale.

De cette étude des modifications rénales observées chez des animaux exposés à 2 ATA, avec des temps d'exposition progressivement croissants, nous pouvons dégager les points suivants :

— les lésions sont principalement glomérulaires ;
— elles se caractérisent par :
— une augmentation du volume des glomérules ;
— une diminution du volume de la chambre urinaire ;
— une stase vasculaire très importante, avec dilatation des anses capillaires, accompagnée, à l'opposé, de la mise hors circuit d'autres anses capillaires ;
— un élargissement des espaces intercapillaires, avec œdème des cellules mésangiales ;
— l'apparition progressive de dépôts qui se localisent en premier lieu sur la face interne des membranes capillaires, puis au niveau de la chambre glomérulaire, enfin, pour les animaux exposés durant vingt et une heures, dans la lumière des tubes rénaux, où ils sont en très grand nombre.

B) *Etude de la récupération.*

Les animaux sont exposés à 2 ATA pendant cinq heures et sacrifiés respectivement :

— une semaine ;
— deux semaines ;
— quatre semaines après ce traitement.

1° Premier lot : animaux sacrifiés au bout d'une semaine.

On constate un retour vers la normale avec une perméabilisation marquée de la presque totalité des anses capillaires. Le volume du glomérule tend à redevenir normal et la chambre urinaire s'élargit progressivement.

On observe, cependant, la présence de zones densifiées

dans le glomérule correspondant aux cellules mésangiales hypertrophiées.

2° Deuxième lot : animaux sacrifiés au bout de deux semaines.

Le glomérule tend à reprendre une structure normale mais il persiste toujours cette densification des axes mésangiaux intercapillaires.

3° Troisième lot : animaux sacrifiés au bout de quatre semaines.

Le volume du glomérule est redevenu sensiblement normal. Les anses capillaires paraissent toutes perméables, de lumière régulière.

On n'observe aucune modification des membranes basales. Il ne persiste aucun dépôt.

La chambre urinaire a retrouvé sa capacité habituelle.

Seuls persistent des axes mésangiaux plus marqués et plus visibles. Ce phénomène est observé dans la majorité des glomérules. Cette modification correspond à un reliquat des altérations déjà signalées.

Chapitre IV

ETUDE HISTOCHIMIQUE

I. — Matériel et technique.

Elle a été effectuée, pour la totalité des animaux expérimentés, sur les coupes de reins après fixation au Duboscq-Brazil. Seuls, les cas les plus typiques ont fait l'objet d'une recherche des graisses sur coupes à congélation, après fixation au formol à 10 %.

Nous avons pratiqué :

— 1° L'étude des pigments de type lipofuschine et hémosidérine par :

- la coloration de Perls ;
- la coloration de Schmorl ;
- la technique au Soudan Noir B, sur coupes à paraffine ;
- la coloration à la fuschine de Ziehl, sur coupes à paraffine.

2° Les réactions de la substance amyloïde par :

- la méthode au méthyl-violet de Lendrum ;
- la méthode au rouge-Congo.

3° Les colorations de mise en évidence des nucléoprotéines par :

- la méthode de Brachet ;
- la méthode de Brachet, après test à la ribonucléase ;
- la réaction de Feulgen, après hydrolyse ;
- la réaction de Feulgen-acide naphtoïque hydrazide.

4° L'étude des lipides sur coupe à congélation après fixation au formol à 10 % par :

— le soudan noir B ;
— le soudan III et IV selon Herxheimer ;
— le sulfate de bleu de Nil selon Lorrain-Smith ;
— le sulfate de bleu de Nil selon la méthode de Dunnigan;
— l'oil red 4 B ;
— la digotonine pour la recherche d'une biréfringence.

5° L'étude des glucides par :

— la coloration du P.A.S. selon Mac Manus, au moyen du colorant de De Tomasi ;
— la coloration du P.A.S. après épreuve à l'amylase salivaire ;
— le tétracétate de Plomb-Schiff ;
— le bleu Alcian ;
— le bleu de Toluidine et l'Azur A pour la recherche d'une métachromasie éventuelle.

6° Les colorations des protides seules et après réactions de blocage :

— la réaction à la ninhydrine vert de méthyle selon Vainer et Bona ;
— la réaction à la ninhydrine Schiff selon Yasuma et Ichikawa ;
— la réaction à la chloramine T-Schiff selon Burstone ;
— la réaction de Weiss-Tsou-Seligman à l'hydroxy - 3 naphtaldéhyde 2 et Fast blue Salt B ;
— la réaction de Danielli au Fast blue Salt B et H acide avec réactions successives de blocage par le dinitro-fluoro-benzène, par l'acide perfomique et par la benzoïlation ;
— l'azoréaction Azur A selon Lillie-Palmer-Gutierrez ;
— la réaction au dinitro-fluoro-benzène selon Zerlotti et Engel ;
— la réaction au dinitro-fluoro-benzène couplée au H acide ;
— la réaction de Millon au chlorure mercurique-sulfate disodique et acide sulfurique ;
— la réaction de Glenner et Lillie au nitrite de sodium, naphto-résorcinol, sulfamate d'ammonium ;
— la réaction au diméthyl-amino-benzaldéhyde-nitrite de sodium selon Adams ;

— la réaction de Glenner et Lillie au diméthyl-amino-benzaldéhyde post couplé à l'acide S ;
— la réaction de Sakaguchi selon Baker à l'alpha-naphtol-hypochlorite de sodium ;
— la réaction de Sakaguchi selon Liebman à l'alpha-naphtol-hypochlorite de sodium-urée ;
— la réaction de Chevremont et Frédéric au ferricyanure de potassium-sulfate ferrique ;
— la réaction de Barnett et Seligman au D.D.D. (dihydroxy - 2, 2' dinaphtyl - 6, 6' disulfure) - Fast blue Salt B ;

Nous exposerons la réactivité des éléments histologiques et cytologiques suivants :

1° Les cellules des axes mésangiaux du glomérule.

2° Les cellules de l'endothélium des capillaires du flocule vasculaire.

3° Les dépôts, lorsqu'ils existent, situés sur la face interne de la membrane basale des anses capillaires, c'est-à-dire inter endothélio-membranaires.

4° Les cellules de l'épithélium du feuillet viscéral de la capsule de Bowman, c'est-à-dire les podocytes.

5° Les dépôts observés, lorsqu'ils existent dans la chambre urinaire.

6° Les flaques et dépôts observés dans la lumière des tubes.

7° Les néphrocytes des tubes contournés proximaux et distaux.

II. — Résultats histochimiques.

A) *Exposition à des temps progressivement croissants.*

Les différents groupes de réactions histochimiques permettent de préciser les points suivants :

1° La totalité des réactions des deux groupes de pigments permet d'éliminer la nature lipofuschinique ou hémosidérosique des dépôts et granules observés en particulier après une exposition de vingt et une heure à 2 ATA.

2° Les réactions de la substance amyloïde sont négatives totalement pour tous les constituants cellulaires et en particulier pour les dépôts intra-tubulaires.

3° Les réactions spécifiques des acides nucléiques sont négatives, en particulier la réaction à l'hydrazide de l'acide 2 - hydroxy - 3 naphtoïque et Fast blue salt B, d'après la technique de Seligman, Friedman et Herz. La réaction de Brachet colore en rouge les flaques intra-tubulaires mais le test de digestion à la ribonucléase ne négative pas la réaction.

Les granules intra-cytoplasmiques, les dépôts inter endothélio-membranaires et les plages intra-tubulaires ne correspondent donc pas à des nucléo-protéines ou à des acides nucléiques.

4° Les réactions des lipides ont permis d'aboutir aux conclusions, résumées dans le tableau suivant :

	Cellules mésangiales	Endothélium capillaire	Dépôts inter-endothélio-membranaires	Epithélium : podocytes	Dépôts dans la chambre urinaire	Flaques intra-tubulaires	Néphrocytes des tubes contournés
2 ATA 5 heures	0	0	0	1 cellule par glomérule	Absent	Absent	+
2 ATA 10 heures	0	0	0	3 cellules par glomérule	Absent	Absent	++
2 ATA 15 heures	0	0	0	5 cellules par glomérule	Absent	Absent	+++
2 ATA 21 heures	+	0	0	7 cellules par glomérule	Absent	Absent	++++

Les enclaves lipidiques apparaissent donc en premier lieu dans les cellules épithéliales du feuillet viscéral (podocytes). Elles augmentent progressivement avec la durée de l'exposition pour atteindre un maximum après vingt et une heures.

Les flaques occupant la lumière des tubes collecteurs sont dépourvues de toute positivité. Par contre, les néphrocytes des tubes renferment de très nombreuses enclaves lipidiques intra-cytoplasmiques.

Sur le plan histochimique, il s'agit : de lipides colorables par le Soudan Noir B, le Soudan III et IV selon Herxheimer et l'oil red 4 B. Les deux réactions au sulfate de Bleu de Nil se sont avérées positives. Les lipides ne présentent pas de biréfringence en lumière polarisée.

Il s'agit donc de lipides neutres, de type triglycérides et d'acides gras libres avec un contingent de phospholipides comme le démontre la positivité de la réaction de Dunnigan.

5° Etude des glucides.

Les résultats sont les suivants :

— la réaction au P.A.S. s'avère positive au niveau des dépôts inter endothélio-membranaires. Elle colore, dès leur apparition, les dépôts dans la chambre urinaire et les flaques intra-tubulaires.

— la positivité de la réaction d'Hotchkiss-Mac Manus persiste après épreuve à l'amylase salivaire.

— la réaction au tétracétate de Plomb-Schiff est positive au niveau de localisations identiques à celles du P.A.S.

— le bleu Alcian est toujours négatif aussi bien pour les dépôts inter endothélio-membranaires que pour les dépôts et les flaques de la chambre urinaire et des tubes.

— le bleu de Toluidine et l'azur A colorent les formations précédentes d'une façon orthochromatique en bleu. Il n'existe jamais de métachromasie. Les résultats de la

réaction du P.A.S. en fonction de la durée d'exposition sont exposés dans le tableau suivant :

	Cellules mésangiales	Endothélium capillaire	Dépôts inter-endothélio-membranaires	Epithélium : podocytes	Dépôts dans la chambre urinaire	Flaques intra-tubulaires	Néphrocytes des tubes contournés
2 ATA 5 heures	0	0	+	0	Absent	Absent	+
2 ATA 10 heures	0	0	+	0	Absent	Absent	+
2 ATA 15 heures	0	0	++	0	+	++	+
2 ATA 21 heures	0	0	++	0	++	+++	+

6° Réactions des protéines.

Nous n'envisagerons que la positivité des dépôts inter endothélio-membranaires lorsqu'ils existent, des dépôts localisés à la chambre urinaire et les flaques situées dans la lumière des tubes contournés.

— La réaction à la ninhydrine selon Vainer-Bona donne une coloration bleu violacée en relation avec la présence de groupes aminés libres des protéines.

— La réaction de Yasuma et Ichikawa colore en rose-rouge les formations précipitées en relation avec la présence de groupes aminés protéiniques.

— La réaction de Burstone à la chloramine T - Schiff colore en rouge ces mêmes groupes aminés de même que la réaction de Weiss, Tsou et Seligman les colore en bleu.

De cette série de réactions nous pouvons conclure que les dépôts et les flaques renferment des groupements NH 2 libres en relation avec la présence de protéines.

— La tétrazo-réaction de Danielli a permis de pousser plus loin l'investigation. Pratiquée seule et après divers blocages, elle aboutit aux résultats exposés dans le tableau suivant. Elle concerne les trois types de dépôts et de flaques.

	Danielli seule	Dinitro-fluoro-benzène	Acide performique	Benzoïlation	
2 ATA 5 heures	+	+	+	+	Dépôts inter-endothéliomembranaires.
2 ATA 10 heures	+	+	+	+	Dépôts inter-endothéliomembranaires.
2 ATA 15 heures	++	++	++	++	Dépôts inter-endothéliomembranaires et dans la chambre urinaire.
2 ATA 21 heures	+++	+++	+++	+++	Dépôts inter-endothéliomembranaires, chambre urinaire et flaques des tubes contournés proximaux.

Ces dépôts correspondent donc à des protéines renfermant les acides aminés suivants :

— arginine,
— cystéine,
— histidine,
— lysine,
— tryptophane,
— tyrosine.

Nous avons cherché à contrôler la réaction de Danielli par les techniques suivantes :

— L'azoréaction - Azur A colore les dépôts en vert. Il s'agit de :

— l'histidine ;
— la proline ;
— la tyrosine.

— la réaction au dinitro-fluoro-benzène selon Zerlotti et Engel colore les dépôts en rouge pourpre.

Il s'agit de :

— cystéine ;
— hydroxy-proline ;
— histidine ;
— lysine ;
— tyrosine.

— La réaction précédente, couplée selon Burstone, colore les dépôts en rouge pourpre, confirmant la présence des acides aminés cités précédemment.

— La réaction de Millon met en évidence la tyrosine par une coloration rouge.

— De même, celle-ci apparaît colorée en rouge vermillon, par la technique de Glenner-Lillie.

— La réaction au diméthyl-amino-benzène-nitrite de sodium selon Adams colore en bleu les dépôts qui renferment du trytophane appartenant aux protéines.

— La réaction au benzylidéne post couplée permet de mettre aussi en évidence le trytophane contenu dans ces dépôts par une coloration bleue.

— La réaction de Sakaguchi modifiée par Baker colore tous les dépôts en rouge orangé répondant à un résidu d'arginine.

— La réaction de Sakaguchi selon Liebman donne une réaction rose orangé mettant en évidence un résidu d'arginine.

— La réaction de Chevremont et Frédéric colore en bleu les dépôts localisés dans les tubes mettant en évidence seulement les protéines porteuses de fonctions SH.

Par contre, la réaction au D.D.D. selon Barnett et Seligman colore les trois types de dépôts : en rose au niveau du glomérule, en bleu au niveau des tubes, indiquant la présence en très grand nombre de ces fonctions SH.

De cette étude analytique des protéines, nous pouvons préciser partiellement la composition des dépôts inter endothélio-membranaires, des granules de la chambre urinaire et des flaques intra-tubulaires.

Il s'agit de protéines à fonction NH 2 libres renfermant avec certitude les acides aminés suivants :

— arginine ;
— cystéine ;
— histidine ;
— lysine ;
— tryptophane ;
— tyrosine.

Les éléments figurés renferment probablement de l'hydroxyproline.

Ces protéines comportent enfin des fonctions sulfhydriles.

B. *Etude des reins après récupération.*

Au bout d'une semaine on constate encore la persistance des dépôts inter endothélio-membranaires, mais ceux-ci s'estompent progressivement pour disparaître presque totalement après quatre semaines de récupération.

Par contre, le mésangium présente encore, au bout de la quatrième semaine, une hypertrophie cytoplasmique globale.

III. — Conclusions histochimiques.

Les grains et les dépôts observés dans le glomérule, dans

la chambre urinaire et dans la lumière des tubes ne répondent pas à :

— une nature lipofuschinique ou hémosidérosique ;
— une substance amyloïde ;
— un acide nucléique ou une nucléo-protéine.

Au niveau des glomérules, au contact de la face endothéliale, apparaissent précocément des dépôts qui correspondent à une glyco-protéine renfermant des muco-polysaccharides neutres et riche en acides aminés.

Au niveau des glomérules, dans le cytoplasme de cellules très probablement de type podocytaire, apparaissent des granules lipidiques neutres de type triglycérides et acides gras associés à un phospho-lipide. Cette charge apparaît précocément et augmente avec la durée d'exposition.

Au niveau de la chambre urinaire et dans la lumière des tubes apparaissent, tardivement, des flaques correspondant à une glyco-protéine renfermant des muco-polysaccharides neutres, avec une grande richesse en acides aminés (arginine, cystéine, histidine, lysine, tryptophane, tyrosine) et de nombreuses fonctions sulfhydriles.

IV. — Discussion.

Quelle est l'origine de la présence de ces dépôts protéiques en quantité croissante dans la lumière des tubes rénaux ? C'est une question à laquelle nous ne saurions répondre dans ce travail, volontairement limité aux modifications histologiques et cytologiques engendrées par l'oxygène hyperbare.

Tout au plus, pouvons-nous émettre des hypothèses, à la lumière de ce que nous avons pu lire à propos de la pathologie biochimique induite par l'oxygène au niveau cellulaire. Rosenbaum et Wittner (59) étudiant les systèmes enzymatiques protéiques du tissu pulmonaire du rat, après exposition à l'oxygène hyberbare, ont montré qu'il existait à ce niveau une nette diminution de l'activité des cathepsines et en particulier des systèmes enzymatiques SH dépendants. L'exsudation protéique intravalvéolaire pourrait, pour ces auteurs, résulter d'une diminution ou d'un blocage de l'activité protéolytique de tels systèmes par inactivation des groupements SH

libres, mais à un stade précoce et réversible, alors qu'à un stade plus tardif et devenu irréversible, entrerait en jeu, presque exclusivement, une altération de la perméabilité capillaire.

De même, par extrapolation, serions-nous tentés d'évoquer un mécanisme identique au niveau des cellules tubulaires rénales.

L'oxygène pourrait agir de deux façons :

— en modifiant la perméabilité membranaire des néphrocytes, ce qui rendrait impossible la réabsorbtion des protéines filtrées, sachant que la protéinurie est physiologique chez le rat, et d'autre part, permettrait une effusion protéique des cellules vers la lumière tubulaire.

— en inhibant les systèmes enzymatiques cellulaires, en particulier les enzymes à fonction SH, type cathepsines, ce qui serait à l'origine d'une accumulation de protéines non dégradées et de leur relargage dans la lumière tubulaire sous cette forme.

Par quel mécanisme ? Peut-être par modification des potentiels d'oxydo-réduction intra-cellulaires, déplacés dans le sens oxydatif, ce qui entraînerait une inactivation des radicaux SH libres, instables, par formation de ponts disulfures.

Il est d'ailleurs plus vraisemblable que ces deux mécanismes soient associés .

Ceci n'est cependant qu'une hypothèse qui ne pourra être confirmée ou infirmée qu'à la suite de recherches plus particulièrement orientées vers une étude enzymologique cellulaire rénale.

Chapitre V

ETUDE DES LESIONS ULTRA-STRUCTURALES

I. — Matériel et technique.

Les prélèvemetns pour la microscopie électronique ont été soumis aux techniques traditionnelles : fixation par l'acide osmique à 2 % tamponné par le mélange de Palade, déshydratation par des bains successifs d'alcool, inclusion dans l'épon, coupes effectuées avec l'ultra-microtome de Porter-Blum, double coloration par le citrate de plomb et l'acétate d'uranyl, observation des grilles au microscope Hitachi HU III et prise de clichés photographiques .

II. — Résultats.

L'examen des microphotos électroniques confirme les données observées en microscopie optique : la morphologie et l'ultra-structure du glomérule se modifient progressivement au fur et à mesure de l'augmentation du temps d'exposition.

Le diamètre glomérulaire augmente et la chambre se rétrécit ; il existe une stase importante dans les anses capillaires dont la lumière est également réduite par l'hypertrophie des cellules endocapillaires. Au tout début, la cellule épithéliale semble le lieu d'action privilégié de la toxicité de l'oxygène hyperbare. Enfin, il apparaît progressivement des dépôts sur le versant interne de la basale (Photo 1).

1° *Altérations épithéliales.*

Les altérations mitochondriales sont les plus précoces : les mitochondries disparaissent progressivement pour être remplacées par des masses osmiophiles.

A partir de la dixième heure d'exposition, il apparaît de très nombreuses inclusions podocytaires développées à partir des sacs ergastoplasmiques, et des altérations de l'appareil de Golgi (Photo 3).

Enfin il faut noter la présence de constituants anormaux dès la cinquième heure d'exposition :

— très nombreuses inclusions lipidiques ;
— vacuoles autophagiques ;
— figures lamellaires pseudo-myéliniques (tryglycérides et phospholipides) (Photos 4, 5, 6).

2° *Membrane basale.*

Elle ne semble subir aucune altération notable. Par contre, dès la cinquième heure d'exposition, il apparaît des dépôts sur le versant interne de la membrane basale, de nature muco-polysaccharidique (Photio 7).

3° *Altérations des cellules endocapillaires.*

A partir de la quinzième heure d'exposition il existe une nette hypertrophie des cellules endocapillaires. Le cytoplasme présente un aspect « réticulé » (Photo 8).

4° *Récupération des lésions.*

Elle est relativement rapide. Seules, à la quatrième semaine, persistent des figures pseudo-myéliniques, de rares inclusions podocytaires et quelques dépôts sur le versant interne de la membrane basale.

III. — Discussion.

Ces altérations ultra- structurales confirment que l'oxygène hyperbare est une méthode privilégiée pour altérer les structures mitochondriales, les structures lysosomiales et l'appareil de Golgi. Les nombreux points d'interrogation soulevés par l'apparition de nombreuses inclusions anormales suggèrent que ces études ultra-structurales soient complétées par des études enzymatiques très précises. En effet, l'oxygène hyperbare semble toxique par son action sur l'équipement enzymatique des cellules glomérulaires (ou tubulaires d'ailleurs).

CONCLUSION

Au terme de cette étude, il ressort que l'oxygène hyperbare, a une action toxique certaine sur le rein. Celle-ci est précoce, dès la cinquième heure, et les lésions augmentent proportionnellement au temps d'exposition.

Elle se traduit :

— par des phénomènes vasculaires siégeant principalement au niveau des glomérules, à type de dilatation des anses capillaires, avec stase sanguine, accompagnée d'une densification des axes mésangiaux, œdématiés, et d'une diminution du volume de la chambre urinaire, d'une part,

— par l'apparition de dépôts anormaux dans le glomérule, ainsi qu'au niveau de la chambre urinaire et dans la lumière des tubes, d'autre part.

On ne peut expliquer ce fait par une modification isolée de la perméabilité capillaire puisque la membrane basale semble intacte en microscopie électronique. En outre, la présence de nombreux constituants anormaux est retrouvée très tôt, dès la cinquième heure d'exposition, à l'intérieur même des cellules épithéliales du glomérule. Ceci serait donc en faveur d'une viciation des métabolismes cellulaires normaux, ce que viendrait confirmer l'étude ultra-structurale qui révèle de nombreuses altérations mitochondriales, lysosomiales et de l'appareil de Golgi.

Il faut noter que, pour des temps d'exposition modérés, de l'ordre de cinq heures dans notre expérimentation, la récupération est relativement rapide puisque, dès la quatrième semaine, les lésions ont presque complétement disparu. Seules persistent quelques figures pseudo-myéliniques

de rares inclusions podocytaires, et quelques dépôts sur le versant interne de la membrane basale.

Toutefois, il ne nous est pas possible de préciser le mécanisme par lequel l'oxygène interviendrait à l'échelon enzymatique cellulaire. Seule une étude approfondie et précise des métabolismes intermédiaires pourrait permettre d'avancer vers la solution de ce problème.

Le Président de Jury :

L. LARENG.

Vu et permis d'imprimer,

Toulouse, le 22 décembre 1970

P/Le Recteur,

Président du Conseil

de l'Université,

Signé : L. LARENG.

PLANCHE I. — **Réaction d'Hotchkiss Mac Manus.**

Photo A : Rat. n° 80 - 2 ATA - 5 heures (x 500)

Noter la diminution du volume de la chambre urinaire, accompagnée d'une stase nette.

Photo B : Rat. n° 98 - 2 ATA - 10 heures (x 500)

Le stase est encore plus marquée avec dilatation de certaines anses capillaires. Apparition de dépôts P.A.S. positif inter-endothélio-membranaires.

Photo C : Rat. n° 37 - 2 ATA - 21 heures (x 500)

Le volume de la chambre urinaire est particulièrement diminué. On retrouve les dépôts au niveau des anses capillaires (—») ainsi qu'un coagulum au contact du feuillet pariétal de la capsule de Bowman.

Photo D : Rat. n° 37 - 2 ATA - 21 heures (x 640)

Les lumières capillaires du flocule vasculaire sont très souvent collabées. On note, de même, des dépôts P.A.S. positif optiquement amorphes, de localisation inter-endothélio-membranaire (—»).

A
B
C
D

PLANCHE 2. — **Trichrome de Masson.**

Photo A : Rat. n° 80 - 2 ATA - 5 heures (x 640)

On retrouve la diminution de volume de la chambre urinaire et l'alternance d'images de stase vasculaire et de capillaires à lumière collabée.

Photo B : Rat. n° 81 - 2 ATA - 5 heures (x 640)
Récupération au bout d'une semaine.

La structure du flocule vasculaire tend à redevenir normale. Il persiste cependant un épaississement des axes mésangiaux.

Photo C : Rat. n° 90 - - 2 ATA - 5 heures (x 640)
Récupération au bout de deux semaines.

Dans de rares glomérules persistent quelques dépôts acidophiles dont la localisation exacte ne peut être précisée.

Photo D : Rat. n° 91 2 ATA - 5 heures (x 640)
Récupération au bout de quatre semaines.

Le glomérule paraît sensiblement normal mais les axes mésangiaux sont bien évidents (—»)

A1
B
C

PLANCHE 3 :

Photo A : **Trichrome de Masson.** Rat. n° 104 - 2 ATA - 15 heures (x 640)

La chambre glomérulaire est pratiquement inexistante. Au niveau des anses capillaires on observe des dépôts soit granuleux, soit amorphes, de chromatophilie variable qui paraissent bien localisées entre la membrane basale et l'endothélium des capillaires (—»). On note, en outre, un épaississement considérable des axes mésangiaux.

Photo B : **Réaction de Danielli.** Rat. n° 104 - ATA - 15 heures (x 640)

La positivité est intense au niveau des granules et des dépôts précédemment observés au Trichrome. Il s'agit donc d'acides amimés associés à des composés glucidiques déjà mis en évidence par le P.A.S.

Photo C : **Réaction de Danielli après blocage par le D.N.F.B.**

Rat. n° 104 - 2 ATA - 15 heures (x 640)

La positivité persiste au contact intime des lumières vasculaires des capillaires glomérulaires. Elle démontre la présence de trytophane et d'arginine.

Photo D : **Réaction de Danielli après benzoïlation et air chaud**

Rat. n° 104 - 2 ATA - 15 heures (x 640)

La grosse majorité des dépôts est colorée par le sel de diazonium (—») et l'H acide. Il s'agit de dépôts protéiques renfermant de l'histidine.

A
C
D

PLANCHE 4 :

Photo A : **Soudan noir B, sur coupe à congélation**
Rat. n° 106 - 2 ATA - 15 heures (x 640)

Contrairement aux glomérules des animaux témoins, on observe de très nombreuses vacuoles lipidiques de petit diamètre au niveau de cellules dont la localisation et la forme paraissent bien répondre à des éléments podocytaires (—»).

Photo B : **Réaction d'Hotchkiss Mac Manus**
Rat. n° 104 - 2 ATA - 15 heures (x 640)

Nous retrouvons les lésions caractéristiques représentées par la disparition presque totale de la chambre urinaire, la présence d'anses dilatées et de capillaires collabés, l'existence de dépôts homogènes P.A.S. positif (—»).

Photo C : **Réaction au P.A.S.** n° 104 - 2 ATA - 15 heures (x 400)

L'étude des portions de tube urinifère montre la présence d'un coagulum P.A.S. positif subissant une certaine résorption comme le prouve la présence d'encoches périphériques (—»).

Photo D : **Réaction de Danielli après blocage par le D.N.F.B.**
Rat. n° 104 - 2 ATA - 15 heures (x 400)

Les dépôts intra-tubulaires morphologiquement identiques à ceux observés au P.A.S. sont positifs aux réactions de mise en évidence des protoines et répondent à un composé de nature glycoprotéique.

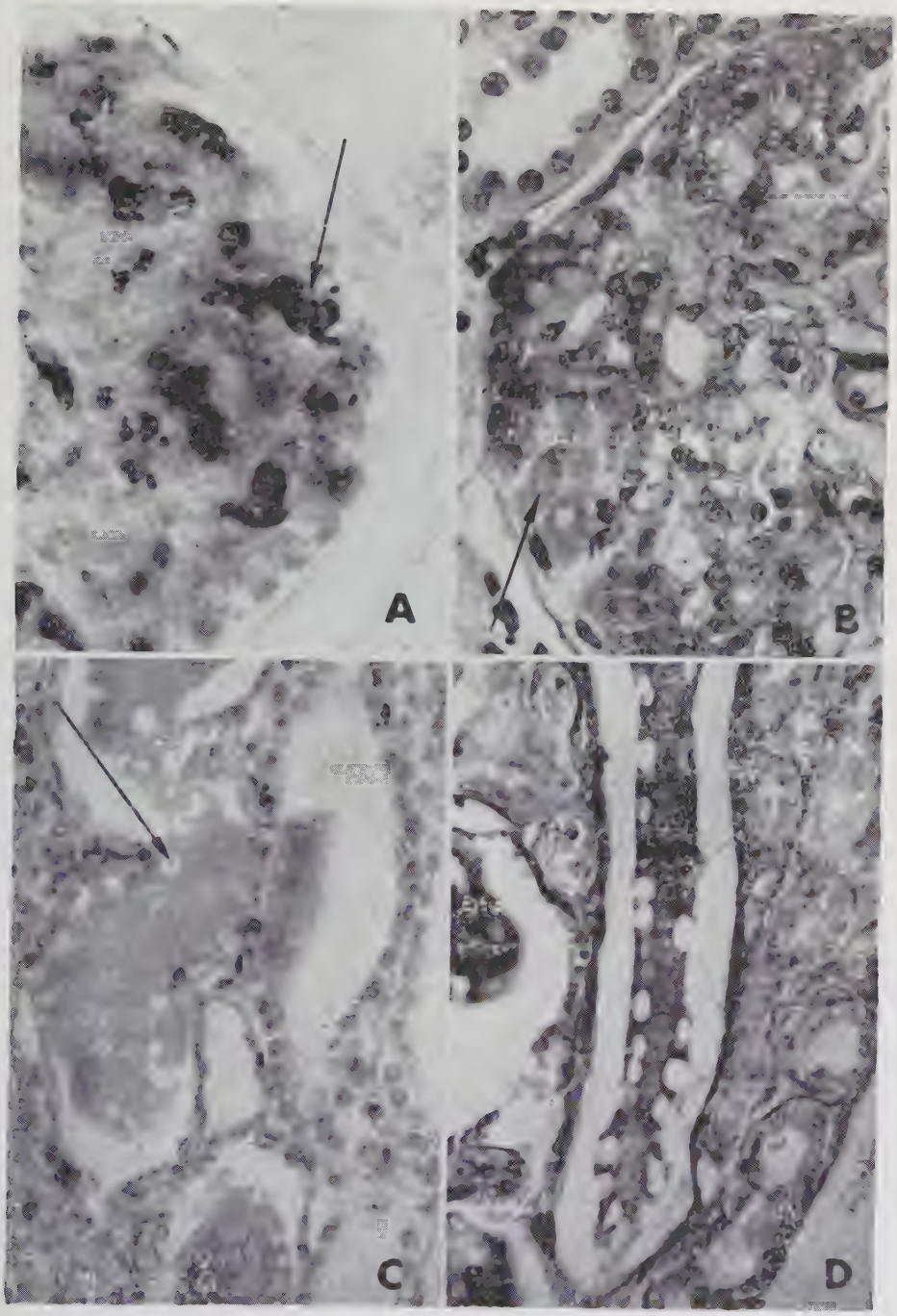
A
B
C
D

PHOTO N° 1

Aspect d'une anse capillaire apres un sejour de quinze heures dans le caisson. Réduction considérable de l'espace urinaire. Importante stase sanguine. Hypertrophie des cellules endocapillaires.

C.B. : Capsule de Bowman

E.U. : Espace Urinaire

M.B. : Membrane Basale

G.R. : Globules Rouges

C.E. : Cellule Endothéliale

Grandissement : x 6250.

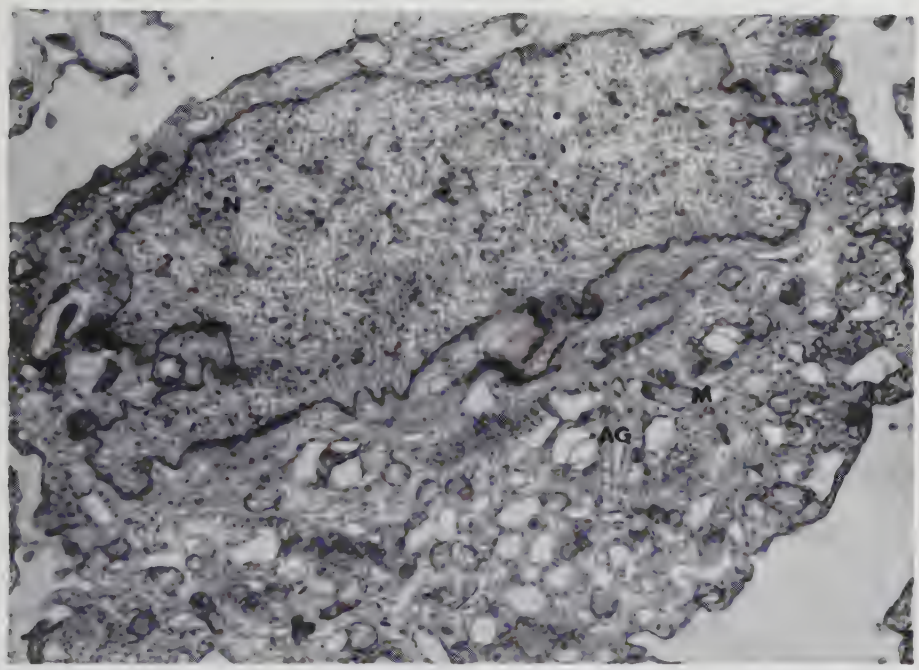

PHOTO N° 2

Cellule Epithéliale d'un rat normal. Noyau à contour échancré. Cytoplasme abondamment pourvu en appareils de Golgi.

Grandissement : x 11 250.

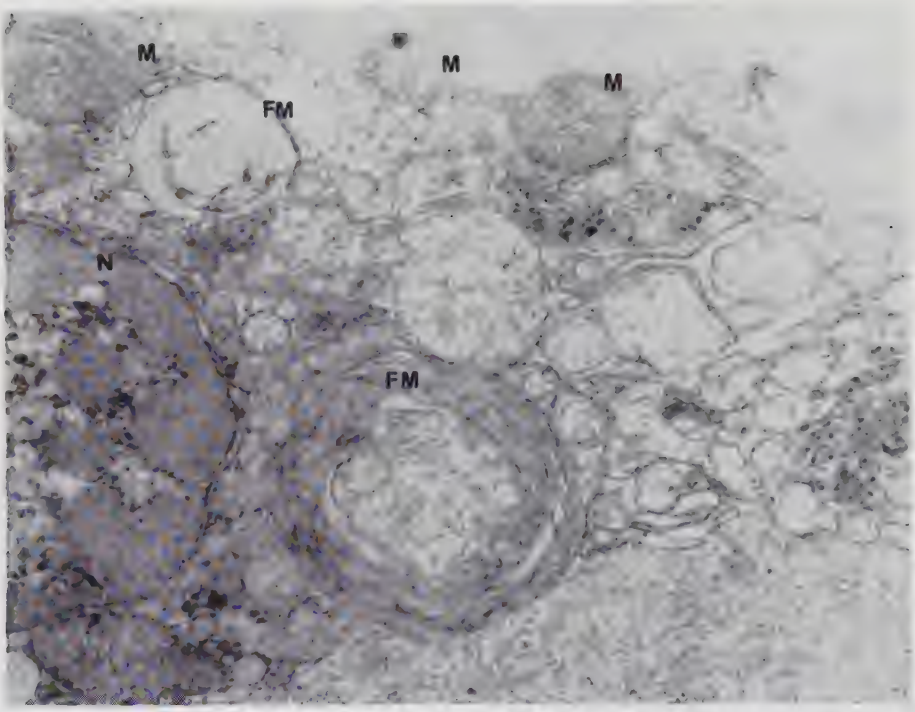

PHOTO N° 3

Cellule Epithéliale d'un rein de rat après un séjour de cinq heures dans le caisson. Les appareils de Golgi sont hypertrophiés, ont un aspect soufflé ; des corps multivésiculaires sont bien visibles au voisinage des appareils de Golgi. On observe les altérations mitochondriales.

N. : Noyau

A.G. : Appareil de Golgi

M.V. : Corps multivésiculaires

L.Y. : Lysosome

M.B. : Membrane basale

Grandissement : x 10 000.

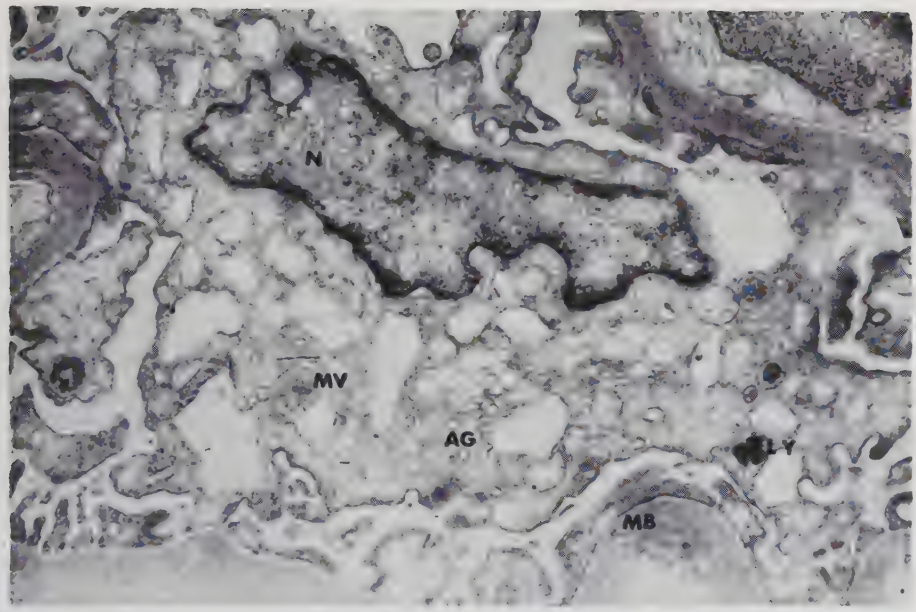

PHOTO N° 4

Aspect morphologique de la cellule épithéliale après quinze heures d'exposition dans le caisson. Altération mitochondriales importantes (aspect vésiculeux des crêtes). Présence d'une volumineuse figure pseudomyélinique et apparition de l'ébauche d'une autre image de ce type.

N. : Noyau

M. : Mitochondries

E.M. : Figure lamellaire pseudomyélinique

Grandissement : x 15 000.

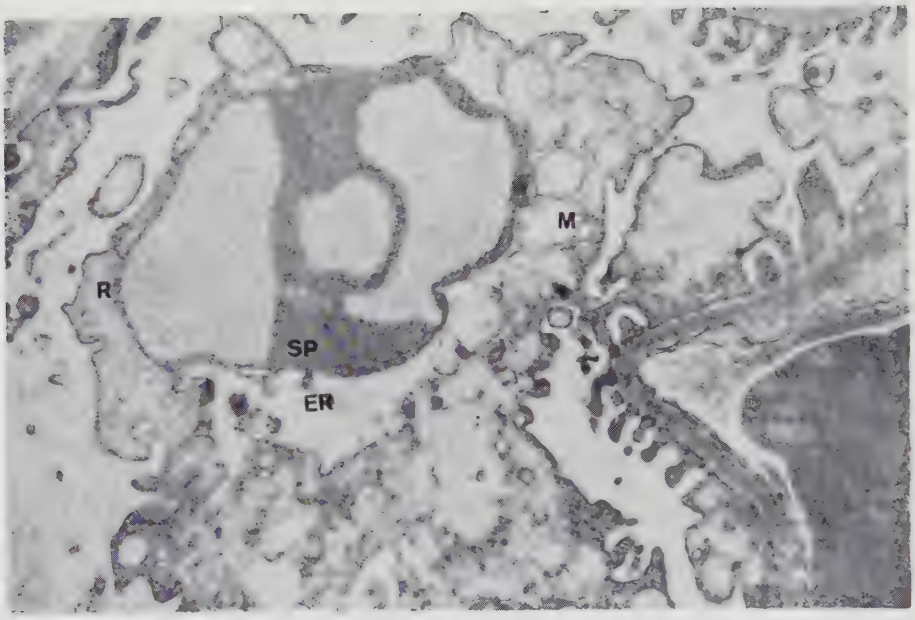

PHOTO N° 5

Inclusion Podocytaire. L'aspect morphologique de ces inclusions varie suivant les incidences de coupe. Sur ce document il est possible d'observer une substance à disposition parallèle évoquant une situation périodique limitant des plages claires. A la périphérie, dilatations ergastoplasmisques et limitation par les ribosomes.

E.R. : Ergastoplasme

R. : Ribosomes

S.P. : Substance à striation périodique

M. : Mitochondries

Grandissement : x 9 500.

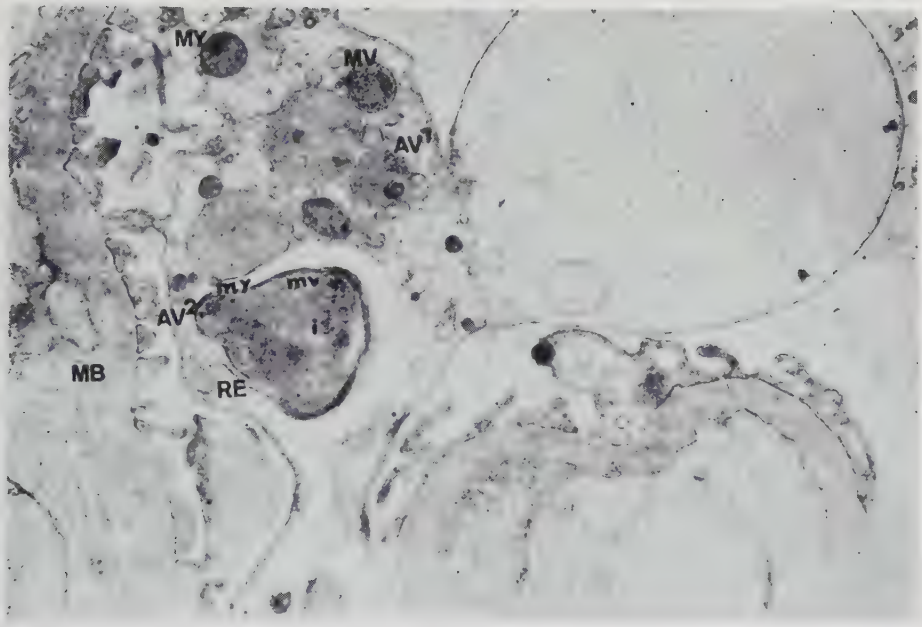

PHOTO N° 6

Après vingt et une heure de séjour dans le caisson, on observe dans le cytoplasme d'une cellule épithéliale :

— un microbody (My)

— un corps multivésiculaire (Mv)

— une vacuole autophagique en voie de constitution avec une image d'invagination, au contact probable de deux mitochondries dont on semble voir les résidus des crêtes (Av1)

— une vacuole autophagique (Av2) dans laquelle on voit : un corps multivésiculaire (Mv), un microbody (My) et des inclusions (I).
La membrane délimitante de la vacuole semble formée par des tours de réticulum endoplasmique (R.E.).

Grandissement : x 15 000.

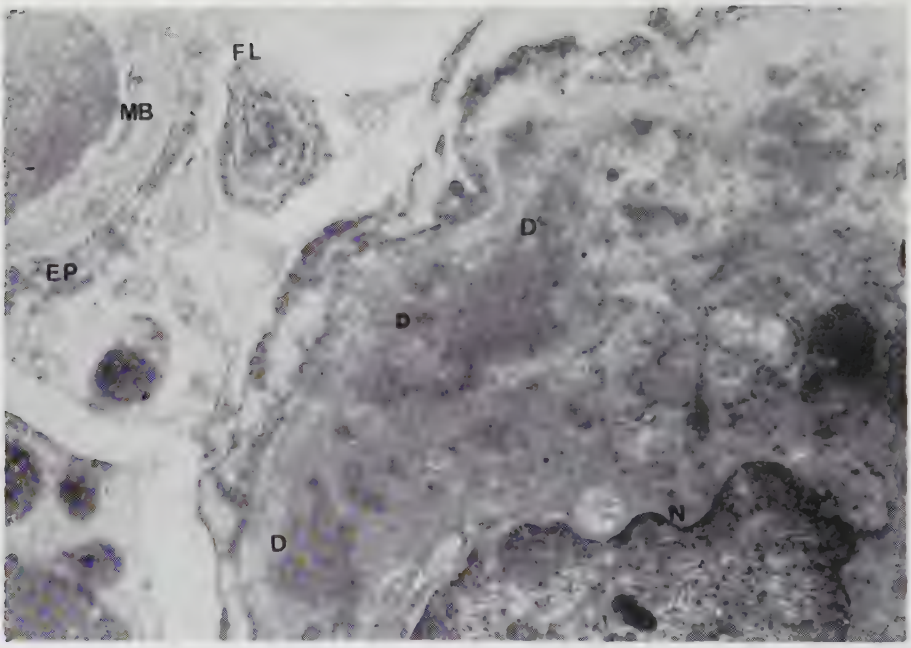

PHOTO N° 7

Cliché illustrant la présence de dépôts « Inter Membrano-Endothéliaux », dans le cas présent, au **bout de quinze heures de séjour dans le caisson.**

M.B. : Membrane Basale

E.P. : Epithélium

F.L. : Figure lamellaire

D. : Dépôts

Grandissement : x 15 000.

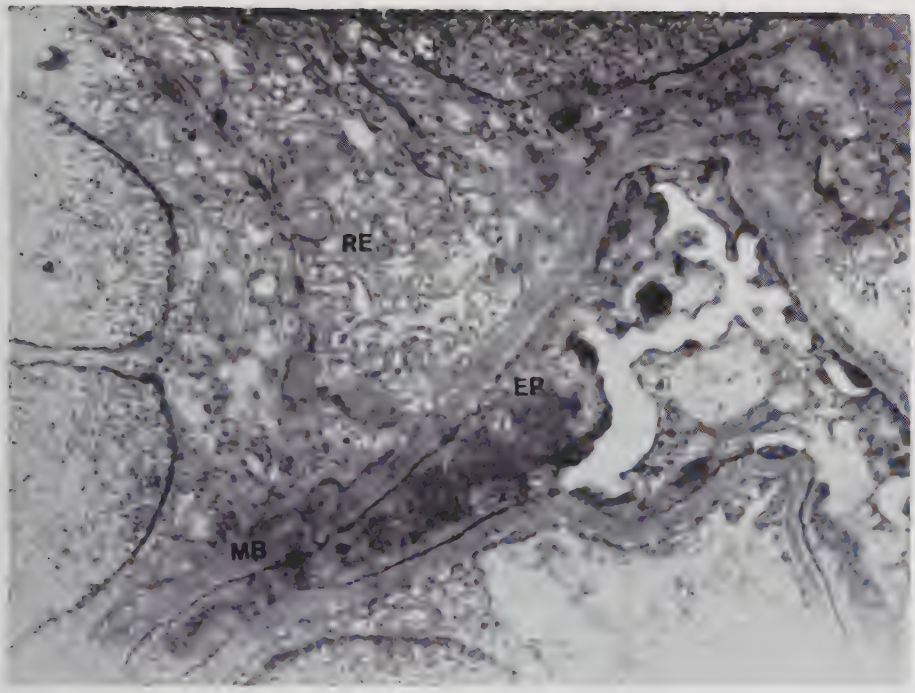

PHOTO N° 8

A partir de cinq heures d'exposition apparaissent des modifications morphologiques du cytoplasme endothélial qui présente alors « un aspect réticulé ». Cette réticulation s'accentue de plus en plus avec l'augmentation des temps d'exposition. **Ici, animal ayant séjourné quinze heures dans le caisson.**

M.B. : Membrane Basale

E.P. : Cytoplasme épithélial

R.E. : Réticulation endothéliale

Grandissement : x 20 000.

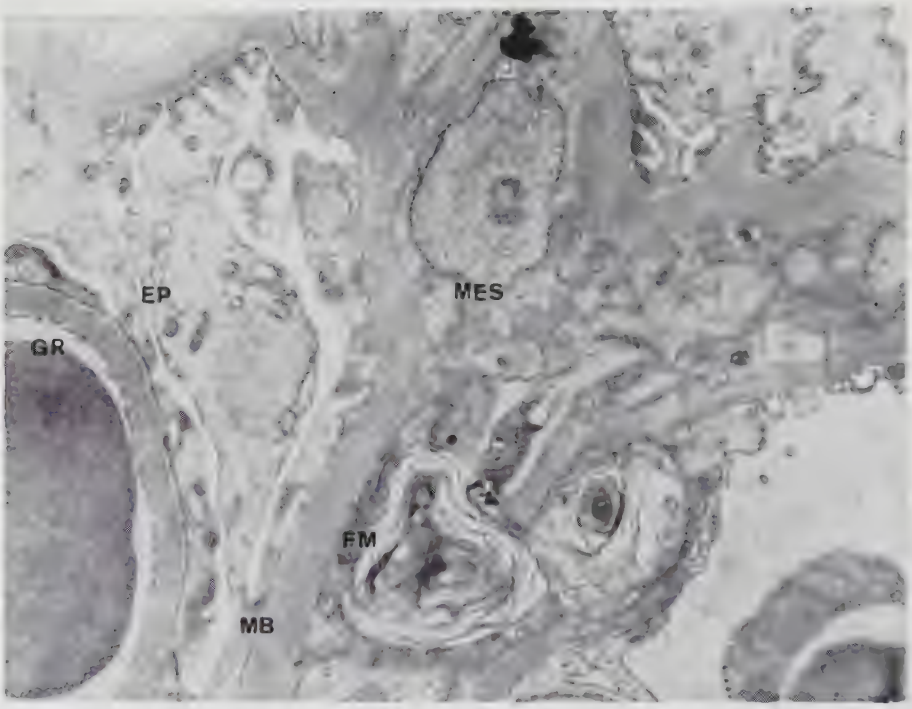

PHOTO N° 9

Les figures lamellaires pseudomyéliniques constituées de plusieurs tours de membrane sont aussi visibles au niveau des axes mésangiaux. Dans le cas ci-dessus, il s'agit d'un animal ayant séjourné cinq heures dans le caisson.

E.P. : Epithélium

Mes. : Mésangium

M.B. : Membrane Basale

F.M. : Figure lamellaire pseudomyélinique

Grandissement : x 11 250.

PHOTO N° 10

L'examen d'un rein de rat prélevé un an après un séjour de cinq heures dans le caisson montre l'existence de « figures lamellaires pseudomyéliniques » piégées dans la membrane basale.

E.P. : Epithélium

M.B. : Membrane Basale

End. : Endothélium

F.M. : Figure pseudomyélinique

Grandissement : x 22 500.

BIBLIOGRAPHIE

1 — ATTAR S., ESMOND W.G., COWLEY R.A. : Hyperbaric Oxygenation in Vascular Collapse. J. Thoracic and Cardio-vascul. Surg. 1962, *44,* 759-770.

2 — ATTAR S., SCANLAN E., and COWLEY R. A. : Further Evaluation of Hyperbaric Oxygen in Hemmorrhagic Shock. In : « Proceedings of the 3rd International Conference on Hyperbaric Medicin », 1 vol., National Academy of Sciences. National Research Council Publ., Washington, 1966, 417-424.

3 — BARTHELEMY R. et Coll : L'oxygène hyperbare dans le cadre de la Marine Nationale. Anesth. et Analg. 1967, *24,* n° 4, 375-386.

4 — BERNHARD W.F., FRITELLI G., TANK E.S. and CARR J.G. : Surgery under Hyperbaric Oxygenation in Infants with Congenital Cardiac Disease. Circulation, 1964, *29,* 91-102.

5 — BERT P. : La Pression Barométrique, 1 vol. Masson édit., Paris 1878.

6 — BIRD A.D. and TELFER B.M. : The Effect of Increased Oxygen Tension on Peripheral Blood Flow. In : Hyperbaric Oxygenation. Edited by Ledinghamm I. University department of Surgery, Western infirmary, Glasgow, 1965.

7 — BOEREMA I. : An Operating Room with High Athmospheric Pressure. Surgery, 1961, *49,* 291-298.

8 — BOEREMA I., BRUMMELKAMP W.H. : Traitement des infections à germes anaérobies par l'inhalation d'oxygène sous pression. Presse Méd., 1961, *69,* 439-444.

9 — BOEREMA I., KROLL J.A., MEIJNE N.E., LOKIN E., KROON B. and HUISKES J.W. : High Atmospheric Pressure as an Aid to Cardiac Surgery. Arch. Chir. Neerl, 1956, *8,* 193-198.

10 — BRIDGES W.Z. : Manifestations électrorétinographiques de l'oxygène hyperbare. Arch. of ophth. 1966, *75,* n° 6, 812-817.

11 — BRUMMELKAMP W.H. : Treatment of Infection with Clostridium Welchii by Oxygenotherapy at 3 Atmospheres. A report on 37 cases. In : Clinical Application of Hyperbaric Oxygen. Proc. of the 1st Cong. Amsterdam, 1 vol. ed. by I. Boerena and All, Elsevier Cy, edit. New-York, 1964, 20-30.

12 — CORRIOL J. et CONSTANTIN B. : Influence de l'oxygène hyperbare sur la circulation (Etat actuel de nos connaissances physiologiques) Ann. Anesthésiol. franç., 1967, *8,* numéro spécial, 309-323.

13 — COWLEY R.A., ATTAR S., ESMOND W.G. and BLAIR E. : The Utilisation of Hyperbaric Oxygenation in the Hemorragic Shock in Dogs. In « Clinical Application of Hyperbaric Oxygen » : Proceedings of the 1st Cong. Amsterdam, 1 vol. ed. by Boerema and All., Elsevier Cy edit., New-York, 1964, 177-181.

14 — CROSS F.S. and WANGENSTEEN O.H. : The Use of Increased Atmosphere Pressure Combined with the Inhalation of Oxygen and Helium Oxygen Mixing in Experimental Intestinal Obstruction. In « Clinical Application of Hyperbaric Oxygen ». Proceedings of the 1st Cong. Amsterdam, 1 vol., ed. by I. Boerema and All, Elsevier Cy edit., New-York, 1964, 380-394.

15 — CUNNINGHAM, O.J. : Oxygen Therapy by Means of Compressed Air. Anesth. Annal. 1927, *6*, 64.

16 — DE JODE L.R., SLACK W.K., THOMAS D.A. : L'oxygénation hyperbare dans le traitement des brûlures. Marseille Méd., 1965, *102*, 921-924.

17 — DOUGLAS T.A., LAWSON D.D., SHARP C.R. and SMITH G. : Carbon Monoxyde Poisoning. In « Clinical application of hyperbaric oxygen » Proceedings of the 1st Cong. Amsterdam, 1 vol., ed. by I Boerema and All., Elsevier Cy, edit., New-York, 1964, 161-165.

18 — DUNN II J.E., and CONOLLY J.M. : Effects of Hypobaric and Hyperbaric Oxygen on Experimental Brain Injury. In : « Proceedings of the 3rd International Conference on Hyperbaric Medicin », 1 vol., National Academy of Sciences. National Research Council Publ., Washington, 1966, 447-454.

19 — FASANO V.A., DE NUNNO T., URCIULIO R. and LOMBARD G.F. : First Observations on the Use of the Treatment of Traumatic Comas. In « Clinical Application of Hyperbaric Oxygen » : Proceedings of the 1st Cong. Amsterdam, 1 vol. ed by I. Boerema and All, Elsevier Cy edit., New-York, 1964, 168-173.

20 — FONTAINE J.A. : Effets physiologiques et applications thérapeutiques de l'air comprimé, 1 vol. Germer-Baillère, édit., Paris, 1877.

21 — GOULON M. : Oxygène hyperbare et fonction hépatique. Ann. Anésth. franç., 1967, *VIII*, 333-334.

22 — GOULON M., BAROIS A., NOUALLHAT F. : L'oxygénothérapie hyperbare. Rev. Prat., 1965, *XV*, 4397-4408.

23 — GOULON M., BAROIS A., RAPIN M., NOUAILLHAT F., AUGUSTIN P., HENNETIER G., BAGUET J.C., KUNTZIGER H., BRETEAU M. : Traitement de l'intoxication oxycarbonée par l'oxygène hyperbare à propos de 20 observations. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1965, *116*, 649-671.

24 — HAGLIN J.J., TELANDER R.L., SIMSO L.A., ARNAR O., NELSON G.D., and HITCHCOCK C.R. : Harvesting of Human Cadaver Kidneys Under Hyperbaric Conditions. In : « Proceedings of the 3rd International Conference on Hyperbaric Medicin », 1 vol., National Academy of Sciences. National Research Council Publ., Washington, 1966, 723-730.

25 — HAHNLOSER P.B., DOMANIG E., LAMPHIER E. et SCHENK W.G. Jr. : Oxygénation hyperbarique. Altérations du débit cardiaque et du flux sanguin régional. J. Thor. Cardiovasc. surg. 1966, *52*, n° 2, 223-231.

26 — HALE H.B., WILLIAMS E.W., ANDERSON J.E. and ELLIS J.P. : Endocrine and Metabolic Effects of Short Duration Hyperoxia. Aerospace Med., 1964, 449-451.

27 — HANQUET M., LAMY M. : L'oxygénothérapie hyperbare : Principes généraux. Résultats. Rev. Méd. Liège, 1969, XXIV, *10*, 408-412.

28 — HENSHAW, SIMPSON A. : Compressed Air, as a Therapeutic Agent in the Treatment of Comsomption, Asthme, Chronic Bronchitis and Other Diseases. Southerland and Knox, edit., Edimbourg, 1857.

29 — HUNT T.K., LEDINGHAM I. and HUTCHISON J. : Effect of Hyperbaric Oxygen on Experimental Infections in Rabbits. In « Proceedings of the 3rd International Conference on Hyperbaric Medicine ». 1 vol., National Academy of Sciences, National Research Council Publ., Washington, 1966, 572-577.

30 — HUTCHINSON J.M., KERR M.M. : Treatment of Asphixia Neonatorum by Hyperbaric Oxygenation - Lancet, 1963, *2*, 1019-1022.

31 — ILLINGWORTH C.F.W., SMITH G., LAWSON D.D., LEDINGHAM I., SHARP G.R., GRIFFITHS J.C. and HENDERSON C.I. : Surgical and Physiological Observations in an Experimental Pressure Chamber. Brit. J. Surg., 1961, *49*, 222.

32 — KLYSTRA J.A. : Advantages and Limitations of Liquid Breathing. In : « Proceedings of the 3rd Symposium on Underwater Physiology ». Ed. by Lambertsen L.J., The Williams and Wilkings Company edit., Baltimore, 1967, 341-350.

33 — LADAGA L.G., NABSETH D.C., BESZNYAK I., HENDRY W.F., McLEOD G., DETERLING R.A. : Preservation of Canine Kidneys by Hypothermia and Hyperbaric Oxygen : Long-Term Survival of Autografts Following 24 Hours Storage. Ann. Surg., 1966, *163*, 4, 553-558.

34 — LARENG L., GUILHEM A., BARTHELEMY R. : De l'influence de l'oxygène sous pression sur l'histologie rénale et la diurèse du rat, S.F.A.A.R., Paris, 1er octobre 1966.

35 — LARENG L., JORDA M.F., BARTHELEMY R. : Influence sur le rein de l'oxygénothérapie hyperbare. Journées internationales de l'hyperbarie et de la physiologie subaquatique. Marseille, 29 mai, 3 juin 1967.

36 — LARENG L., MERIEL P., JORDA M.F., BARTHELEMY R., LAGORCE C. : Comparaison de l'action de l'oxygène sous pression sur la structure du poumon et du rein chez le rat. Rev. Méd. Toulouse, 1968 - IV, 187-190.

37 — LARENG L., VALDIGUIE P., GUILHEM A., BARTHELEMY R. : De l'influence de l'oxygène sous pression sur l'histologie rénale et la diurèse du rat. S.F.A.A.R. Paris, 1966.

38 — LECLERT A.M. : Contribution à l'Etude de l'Oxygène Hyperbare. A propos de sa Toxicité sur le Rein chez l'animal. Thèse Médecine n° 271, Bordeaux, 1967.

39 — LORRAIN-SMITH J. : The Influence of Pathological Conditions on Active Absortion of Oxygen by the Lungs. J. Physiol., London, 1897, *22*, 307-318.

40 — LORRAIN-SMITH J. — The Pathological Effects due to Increase of the Oxygen Tension in the Air Breathed. J. Physiol., London, 1899, *24*, 19-35.

41 — LOZANO R. and MONGE C. : Renal Function in High Altitude Natures and in Natures with Chronic Mountain Sickness. J. Appl. Physiol., 1965, *20*, n° 5, 1026-1027.

42 — MANAX W.G., LILLEHEI R.C. : Canine Kidney Preservation and Transplantation with Particular Reference to Clinical Signifiance. In : « Proceedings of the 3rd International Conference on Hyperbaric Medicine ». 1 vol., National Academy of Sciences. National Research Council, Publ., Washington, 1966, 757-767.

43 — MARCHAL C., THIBAUT G., COMBEBIAS J.J., BARLIER J. and BENICHOUX R. : Effects of OHP and THAM on Experimental Burns of Rats. In : « Proceedings of the 3rd International Conference on Hyperbaric Medicin », 1 vol., National Academy of Sciences. National Research Council Publ., Washington, 1966, 606-612.

44 — MARGOLIS G. and All. : A New Ocular Manifestation of Oxygen Toxicity .In : « Proceedings of the 3rd International Conference on Hyperbaric Medicin ». 1 vol. National Academy of Sciences. National Research Council Publ. Washington, 1966, 133-142.

45 — MATLOFF D.B., MOBLEY T.L., and SCHWARTZ S.I. : Effects of Hyperbaric Oxygenation on Renal Ischemia. In : « Proceedings of the 3rd International Conference on Hyperbaric Medicin ». 1 vol., National Academy of Sciences. National Research Council. Publ., Washington, 1966, 731-734.

46 — MEIJNE N.G. : Oxygen Tension Influence on Blood Flow from Splanchnic, Renal and Infrarenal Areas. In : « Proceedings of the 3rd International Conference on Hyperbaric Medicin ». 1 vol. National Academy of Sciences. National Research Council, 1966, 432-439.

47 — MIRKOVITCH V., PERRIARD M., HAMRA S. and TAVANA M. : In vitro Preservation of Canine Kidneys by Hyperbaric Oxygenation and Hypothermia, In : « Proceedings of the 3rd International Conference on Hyperbaric Medicin », 1 vol., National Academy of Sciences. National Research Council Publ., Washington, 1966, 735-740.

48 — MIRKOVITCH V., TAVANA M., PERRIARD M., and HAMRA S. : Long Term in vitro Heart Preservation with Hyperbaric Oxygenation and Hypothermia. In : « Proceedings of the 3rd International Conference on Hyperbaric Medicin », 1 vol., National Academy of Sciences. National Research Council Publ., Washington, 1966, 741-745.

49 — NELSON B.J., STANSELL G.B., KRAMER J.G. : Hyperbaric Oxygen in Experimental Burn. In : « Proceedings of the 3rd International Conference on Hyperbaric Medicin », 1 vol., National Academy of Sciences, National Research Council Publ., Washington, 1966, 604-605.

50 — NORMAN J.N. and All. : Renal Response to Hyperbaric Oxygen. In : « Proceedings of the 3rd International Conference on Hyperbaric Medicin. 1 vol., National Academy of Sciences. National Research Council, 1966, p. 253-257.

51 — NORMAN J.N., SMITH G. et DOUGLAS R.A. : Effets de l'oxygène à haute pression et de l'hypothermie sur le métabolisme tissulaire. Surg. Gyn. Obst., 1966, *122*, n° 4, 778-784.

52 — OLLODART R.M. : Effects of Hyperbaric Oxygenation and Antibiotics on Aerobic Microorganisms. In : « Proceedings of the 3rd International Conference on Hyperbaric Medicine ». 1 vol., National Academy of Sciences. National Research Council. Publ. Washington, 1966, 565-571.

53 — PALLIARD P., MOTIN J. : Essai de traitement du coma hépatique par l'oxygénothérapie hyperbare (à propos d'une observation) .Ann. Anesth. Franç., 1967, *VIII*, 437-440.

54 — PETROPOULOS P.C. : Influence of Hyperbaric Oxygenation on the Hemodynamic Changes and Mortality after Circumflex Coronary Occlusion. In : « Clinical application of hyperbaric oxygen ». Proceedings of the Ist Cong. Amsterdam, 1 vol, ed. by I. Boerema and all, Elsevier Cy, edit, New-York, 1964, 84-99.

55 — PRIESTLEY J. : The discovery of oxygen. Alambric club reprints, n° 7, University of Chicago, 1775.

56 — RAPIN M.A., GOULON M., NOUAILLHAT F., BAROIS A., GOT C., HENNETIER G., et LEVY-ALCOVER M. : Quatre cas d'accident neurologique précoce post-abortum par embolie gazeuse probable, traités par l'oxygénothérapie hyperbare. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp., Paris, 1965, *6,* 673-680.

57 — RASSAT J.P., HAXHE J.J. : Evaluation of Kidney Preservation with the Use of Hyperbaric Oxygen. Brit. J., Surg., 1967, *54,* 5, 361-364.

58 — RENNIE D.W. and KNOK F.G. : Effect of 02 at Hngh Ambient Pressure on Blood Flow and 02 Consumption of the Kidney. J. Appl. Physiol. 1964, *19,* 1095.

59 — ROSENBAUM R.M. and WITTNER M. : Biochemical Pathology of Oxygen Toclcity : Enzymic Studies at the Cellular Level. In : « Proceedings of the 3rd International Conference on Hyperbaric Medicin », 1 vol., National Academy of Sciences. National Research Council Publ., Washington, 1966, 161-168.

60 — SALTZMAN H.A., ANDERSON B., Jr., WHALEN R.E., HEYMAN A., and SIEKER H.O. : Hyperbaric Oxygen Therapy of Acute Cerebral Vascular Insufficiency. In : « Proceedings of the 3rd International Conference on Hyperbaric Medicin ». 1 vol., National Academy of Sciences. National Research Council Publ., Washington, 1966, 440-446.

61 — SALTZMAN H.A., HART L., ANDERSON B., DUFFY E.J., SIEKER M.O. : The Response of the Retinal Circulation to Hyperbaric Oxygenation. J. Clin. Invest., 1964, *43,* 1283-1287.

62 — SALTZMAN H.A., HART L., SIEKER Ho. et DUFFY E.J. : Réaction des vaisseaux rétiniens à l'oxygénation hyperbarique. J.A.M.A., 1965, *191,* n° 4, 290-292.

63 — SMITH G. and LAWSON D.D. : Treatment of Carbon Monoxide Poisoning with Oxygen under Pressure. Lancet, 1960, *1,* 905-908.

64 — VAN DEN BRENK H.A.S., MADIGAN J.P., KERR R.C., CASS N., RICHTER W. and TORRENS L. : Experience with OHP in the Megavoltage Irradiation of 614 Patients with Advanced Malignant Disease. In : « Proceedings of the 3rd International Conference on Hyperbaric Medicine ». 1 vol. National Academy of Sciences. National Research Council. Publ. Washington, 1966, 653-675.

65 — WILDERMUTH O. : Clinical Exploration into the value of Hyperbaric Oxygen with Radiotherapy of Cancer. In : « Proceedings of the 3rd International Conference on Hyperbaric Medicine ». 1 vol., National Academy of Sciences. National Research Council Publ., Washington,